

Mestrado Integrado em Medicina

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mielomeningocelo – Da etiologia ao tratamento

Catarina Côrte-Real

M

2018



Título: Mielomeningocelo – da etiologia ao tratamento

Autor:

Catarina Escudero de Beires Côrte-Real

Número de estudante: 201303361

Endereço de correio electrónico: catarinabcr@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador:

Nome Completo: Andrea Mónica Pereira Lebre

Grau académico: Licenciada em Medicina

Título Profissional: Assistente Graduada de Ginecologia e Obstetrícia no Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso do Centro Hospitalar do Porto

Colaborador externo do ICBAS-UP na disciplina de Obstetrícia

Maio de 2018

Catarina Escudero de Beires Côrte-Real

Assinatura do Estudante

Andrea Mónica Pereira Silva

Assinatura do Orientador

30 de Maio de 2018

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha orientadora, Dra Andrea Lebre, pelo interesse que desde logo demonstrou em ajudar-me na redação desta dissertação. Graças ao seu empenho e disponibilidade, a escrita desta revisão demonstrou-se um trabalho muito gratificante.

Também queria agradecer ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e aos professores com quem contactei ao longo do curso, que suscitaram o meu interesse crescente pela Medicina e pelo contributo que tiveram na minha formação.

Por último, agradecer à minha família e amigos, pela motivação que me transmitem e o orgulho que demonstram, em especial aos que me acompanharam ao longo do curso.

Resumo

Os defeitos do tubo neural (DTN) são o segundo tipo de malformações congénitas mais frequentes e são uma causa importante de morbilidade. Englobam uma grande heterogeneidade de casos, variando desde situações que levam à morte fetal, devido a situações de anencefalia, por exemplo, a casos de doenças incapacitantes, como o Mielomeningocelo, ou formas mais simples como o Meningocelo.

O Mielomeningocelo (MMC), vulgarmente conhecido como “Espinha Bífida *aperta*” (EBA), é o defeito do tubo neural (DTN) não letal mais frequente e com a apresentação clínica mais grave. Caracteriza-se pela exteriorização medular, que surge devido a um encerramento incompleto do neuroporo caudal do tubo neural embrionário durante a embriogénese do sistema nervoso. O local mais frequentemente afetado por esta lesão é a região lombo-sagrada.

Desconhece-se a causa exata desta patologia, mas tem sido associada a determinados fatores de risco, como uma dieta pobre em ácido fólico, terapêutica materna com anticonvulsivantes, diabetes materna e obesidade, entre outros. A componente genética também tem sido descrita, pensando-se que possa ter influência em cerca de 60-70% dos casos.

Os pacientes com Mielomeningocelo têm uma apresentação clínica muito variável, tanto no tipo de lesão como na gravidade da mesma, podendo ser acometido qualquer nível medular. Frequentemente, os indivíduos com esta patologia apresentam défice motor e sensitivo abaixo do nível da lesão. Além destes, é frequente observarem-se co-morbilidades neurológicas superiores, sendo de destacar a malformação Arnold-Chiari tipo II, disfunção do sistema gastrointestinal, complicações urológicas e ortopédicas.

Esta malformação pode ser diagnosticada através do doseamento da alfa-fetoproteína (AFP) ou por ecografia com a pesquisa de determinados marcadores ecográficos.

Após o diagnóstico de MMC, os pais podem optar pela interrupção médica da gravidez (IMG) ou por continuação da mesma e posterior tratamento cirúrgico. Tradicionalmente, a orientação cirúrgica do Mielomeningocelo faz-se por cirurgia pós natal, habitualmente nas 48h após o nascimento, seguida do controlo e tratamento das co-morbilidades que o recém-nascido apresenta. Tem sido cada vez mais investigado e discutido o tratamento através de cirurgia fetal, que permite um menor grau de disfunção neurológica.

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo descrever esta malformação, evidenciando os fatores de risco que a condicionam e a sua fisiopatologia, bem como salientar os desenvolvimentos que têm sido descobertos nesta área, principalmente a nível do diagnóstico ecográfico e em termos terapêuticos.

Para a sua elaboração procedeu-se à recolha de artigos científicos, estudos e casos clínicos na língua inglesa, sob as palavras-chave *“Myelomeningocele”*, *“Spina Bifida Cystica”*, *“Arnold-Chiari Malformation Type II”* e *“Fetal surgery”*.

Palavras-chave: *“Mielomeningocelo”*, *“Espinha Bífida Aberta”*, *“Malformação Arnold Chiari tipo II”* e *“Cirurgia fetal”*

Abstract

The neural tube defects are the second most frequent type of congenital malformations and an important cause of morbidity. They comprehend a great heterogeneity of cases, ranging from situations that lead to fetal death, due to anencephaly, to disabling diseases, such as Myelomeningocele, or simpler forms like Meningocele.

Myelomeningocele (MMC), commonly known as Open Spina Bifida, is the most common non-lethal neural tube defect, with the most serious clinical presentation. It is characterized by the exposure of the meninges and spinal cord, which arises due to failure of closure of the caudal neuropore during embryogenesis. Most frequently, the defect involves the lumbar and sacral region.

The exact mechanism that leads to this malformation is unknown, but it has been associated with certain risk factors, such as poor folate intake, maternal therapy with anticonvulsants, maternal diabetes and obesity, among others. Genetics is thought to have an influence in 60-70% of the cases.

Patients with MMC may have a variety of clinical manifestations, depending on the location of the cleft and the type of lesion. Frequently, these patients show motor and sensory impairments below the level of the spinal lesion. Furthermore, they present other co-morbidities, with the Chiari type II malformation, bowel, bladder and orthopedic abnormalities being of special note.

The prenatal diagnosis of MMC can be obtained by measuring maternal serum alfa-fetoprotein or by searching for specific signs that have been described on the ultrasound.

After being diagnosed, parents may decide whether to terminate the pregnancy, or to continue it and having a surgical management of the lesion. Traditionally, the surgical repair of MMC is done in the first 48 hours after delivery and is followed by management of related malfunctions. Lately, the prenatal closure of MMC has been thoroughly investigated, as it is associated with improved infant neurological outcomes.

The present literature review has the purpose of describing MMC, putting in evidence the main risk factors with which it is associated and its underlying physiopathology, as well as highlighting the developments that have been achieved, especially considering its diagnosis and treatment. It has been written after the selection of national and international articles searched with the use of the PubMed and UpToDate databases under the keywords

“Myelomeningocele”, “Spina Bifida Cystica”, “Arnold-Chiari Malformation Type II” and “Fetal surgery”.

Key-Words: Myelomeningocele; Spina Bifida Cystica; Arnold-Chiari Malformation Type II; Fetal surgery

Lista de Abreviaturas

AFP – Alfa-fetoproteína

CRI - Cateterização Renal intermitente

DBP – Diâmetro biparietal

DTN – Defeitos do Tubo Neural

EB – Espinha Bífida

EBA – Espinha Bífida Aberta

EBO – Espinha Bífida Oculta

IG – Idade gestacional

IMG – Interrupção médica da gravidez

LA – Líquido amniótico

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MMC – Mielomeningocelo

PPT – Parto Pré-termo

RPMPT – Ruptura prematura de membranas pré-termo

SNC – Sistema Nervoso Central

TI – Translucência intracraniana

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract.....	vi
Lista de Abreviaturas.....	viii
Lista de Tabelas	x
Lista de Figuras.....	xi
Introdução.....	1
Objetivos	2
Metodologia.....	3
Epidemiologia.....	4
Fatores de Risco	4
Fisiopatologia	7
Diagnóstico.....	9
Marcadores Bioquímicos.....	9
Marcadores ecográficos	10
Ecografia 3D	13
Ressonância magnética	13
Orientação	14
Cirurgia pós-natal	15
Cirurgia fetal.....	15
Cirurgia fetal aberta	15
Cirurgia por fetoscopia	17
Prognóstico	18
Complicações neurológicas	18
Complicações do sistema génito-urinário	19
Complicações do sistema digestivo	20
Complicações ortopédicas.....	20
Conclusão.....	21
Anexos.....	22
Bibliografia	35

Lista de Tabelas

Tabela I – Fatores de risco estabelecidos e propostos para EB, adaptado de <i>Mitchell et al.</i> ²	33
Tabela II – Resultados da correção cirúrgica da lesão, Adaptado de <i>Pedreira et al</i> ⁷⁷	34

Lista de Figuras

Fig. 1 – Ecografia da cabeça fetal	22
Fig. 2 - Sinal do limão	23
Fig. 3 – Sinal da banana. Adaptado de <i>Sepulveda et al.</i> ³⁴	24
Fig. 4 - Determinação do nível do MMC Adaptado de <i>Sepulveda et al.</i> ³⁴	25
Fig. 5 - Ecografia da coluna fetal. Adaptada de <i>Sepulveda et al.</i> ³⁴	26
Fig. 6- RMN de feto com MMC.....	27
Fig. 7 - Ângulo clivus-supraoccipital e diâmetro transversal máximo da fossa posterior em ponderação T2	28
Fig. 8 - Correção cirúrgica pós-natal do MMC	29
Fig. 9 – MMC pós-natal	30
Fig. 10- Cirurgia por fetoscopia de MMC.....	31
Fig. 11 – Parede anterior do útero após cirurgia por fetoscopia	32

Introdução

Com o avanço tecnológico e a melhoria da qualidade das imagens ecográficas foi possível obter uma melhoria no diagnóstico pré-natal de malformações congénitas.

As malformações do Sistema Nervoso Central (SNC) são a 2ª categoria mais frequente de anomalias congénitas, seguindo-se às cardíacas. Dentro das malformações do SNC, os defeitos do tubo neural (DTN) são relativamente comuns, ocorrendo quando o encerramento do tubo neural não se processa corretamente durante a terceira e quarta semana de gravidez. A coluna, a medula, o crânio ou o cérebro podem ser afetados durante este processo. Os defeitos podem ser classificados como defeitos abertos, que correspondem a 80% dos DTN, em que a lesão é coberta apenas por uma membrana ou, mais raramente, não tem cobertura, de que são exemplo a Anencefalia, o Mielomeningocelo (MMC) e Encefalocelo, ou defeitos fechados, em que a lesão se encontra coberta por pele.

A Espinha Bífida (EB) é o DTN não letal mais comum², que ocorre pelo encerramento deficiente da terminação caudal do tubo neural. Esta patologia envolve um espectro amplo de doenças, que, de acordo com a gravidade do defeito, vão desde situações mais leves como a Espinha Bífida oculta (EBO) até casos mais graves, como MMC, vulgarmente designado de Espinha Bífida aberta (EBA).

No caso da EBO, forma mais subtil deste DTN, uma ou mais vértebras estão divididas ao nível da apófise espinhosa, contudo a medula e os nervos correspondentes permanecem frequentemente intactos no seu local original. Nestes casos, o defeito encontra-se coberto normalmente por pele, embora possa estar associado a um tufo piloso, a uma ligeira depressão na pele, ou uma lesão do tipo hemangioma ou lipoma subcutâneo, entre outros.³

Nos casos de EBA pode haver protusão só das meninges (Meningocelo) ou das meninges e tecido nervoso (Mielomeningocelo). Nos casos mais graves, o tubo neural pode estar achatado e amplamente aberto, através do qual se visualiza o placódio neural (Mielosquisis). Os efeitos do MMC variam relativamente à forma e gravidade consoante a localização do defeito e a quantidade de raízes nervosas acometidas.⁴

Mais de 90% dos fetos com EB avaliados em centros de referência terciários correspondem a casos de EBA.⁵ Esta revisão bibliográfica centrar-se-á no MMC, forma mais comum e clinicamente mais significativa de EB.

Objetivos

Com esta revisão pretende-se descrever o estado da arte relativamente ao Mielomeningocelo, principalmente no que respeita à deteção ecográfica e tratamento cirúrgico do mesmo, áreas que têm sido alvo de vários avanços nos últimos anos, pelo que estas foram descritas com maior pormenor.

É também um objetivo deste trabalho realçar o potencial da cirurgia fetal, técnica promissora no que diz respeito ao prognóstico das crianças com MMC, mas que ainda se encontra em fase experimental.

Metodologia

A presente dissertação foi redigida após seleção criteriosa de informação recolhida de artigos científicos e estudos publicados em revistas médicas indexadas. A pesquisa bibliográfica destes foi efetuada na língua inglesa nas plataformas digitais *Pubmed* e *UpToDate*, com base nas palavras-chave “*Myelomeningocele*”, “*Spina Bifida Cystica*”, “*Arnold-Chiari Malformation Type II*” e “*Fetal surgery*”, tendo sido selecionados preferencialmente artigos publicados a partir do ano de 2000 e um estudo espanhol, pela relevância do mesmo. Foi incluído um pequeno número de artigos anterior a 2000, cujos resultados estão descritos para realçar o avanço científico que foi realizado na área do diagnóstico ecográfico e tratamento do MMC.

De modo a proceder a uma seleção criteriosa dos artigos, foram rejeitados da pesquisa artigos que se baseavam em estudos com uma amostra reduzida de doentes.

Os dados epidemiológicos foram retirados do *RENAC* - Registo Nacional de Anomalias Congénitas em Portugal, bem como do *EUROCAT* – Registo Europeu de Anomalias Congénitas.

Epidemiologia

A prevalência dos DTN é altamente variável e depende de fatores étnicos, geográficos e nutricionais, entre outros. Esta varia aproximadamente entre um a sete por cada 10000 nascimentos,^{6, 7} sendo a taxa mais alta registada em países como a China, Irlanda, Inglaterra, Paquistão, Índia e Egito.⁶

As estimativas de prevalência de EB especificamente também variam de acordo com a região, etnia e sexo. Entre 2011 e 2015, o EUROCAT estimou a prevalência desta patologia em 4,49 por cada 10000 gravidezes.

Com a possibilidade de se optar por IMG, a prevalência de EB ao nascimento acaba por não ser um indicador fiável para estimativa da incidência desta patologia. Estima-se que 63% das gravidezes afetadas com MMC terminam em interrupção da gravidez.⁸ No caso de EB, a IMG foi mais comum quando o diagnóstico pré-natal ocorreu antes das 24 semanas de gestação, com defeitos graves e mais comum na Europa (66%) versus América do Norte (50%).⁸

Em Portugal, no período entre 2014 e 2015, a prevalência de EB foi de 2,9 por cada 10000 nascimentos, valor superior ao registado entre 2011-2013. Dos sete casos de EB registados em 2015, realizou-se IMG em três.⁹

Fatores de Risco (tabela I)

A causa precisa da ocorrência de MMC é desconhecida, mas descreve-se a combinação de fatores genéticos e ambientais como base da génese desta patologia.⁴ Pensa-se que todos os fatores de risco implicados nesta patologia tenham em comum o facto de interferirem no metabolismo do ácido fólico e levarem a estados de hiperhomocisteinémia.¹⁰

Hereditariedade

A existência de história familiar de EB é um fator de risco importante para a ocorrência desta malformação. No entanto, verifica-se que cerca de 90-95% das crianças com MMC nascem de pais sem história familiar de EB.¹¹

O risco de ter um feto com esta patologia aumenta caso o casal já tenha tido uma gravidez acometida por este defeito. Estudos demonstram que este risco não só está aumentado em familiares de primeiro grau (3-5%), como também de segundo (1-2%) e

terceiro grau, embora haja uma certa dificuldade em determinar de forma precisa as taxas de recorrência familiar dos DTN.¹² Uma mulher que tenha tido uma gravidez com um feto acometido por um DTN, tem um risco de recorrência de 3% na gravidez subsequente, risco este que sobe para 10% caso haja duas gravidezes com DTN.¹¹

Verifica-se a associação de EB com determinadas síndromes, como a síndrome de Meckel-Gruber ou a síndrome de Joubert,¹³ e com certas anomalias cromossômicas, verificando-se uma incidência aumentada de DTN em indivíduos com trissomia 13 e 18.¹⁴

Além disso, variantes genéticas de genes implicados no metabolismo do folato-homocisteína têm sido avaliadas como fatores de risco para EB. No entanto, os estudos sobre variantes específicas são fracos e com associações imprecisas.² A enzima 5,10-metilenotetraidrofolato reductase é importante no metabolismo do folato. Uma meta-análise que estudou dois alelos comuns (C677T e A1298C) para esta enzima, mostrou que crianças homozigóticas para o gene C677T têm um risco acrescido de espinha bífida, bem como mães homozigóticas para esse alelo têm risco aumentado de ter um filho com esta patologia.¹⁵

Défice de ácido fólico

O fator etiológico melhor caracterizado é a baixa concentração sérica materna de ácido fólico. Vários estudos apontam para a importância de níveis adequados deste nutriente como protetores do desenvolvimento de malformações fetais. Valores baixos de concentração deste nutriente estão associados a um aumento do risco de ter um feto com EB de 2-8 vezes ² e podem ser causados por aporte oral reduzido, absorção intestinal inadequada, uso de antagonistas do ácido fólico ou fatores genéticos que alterem o metabolismo do folato. O mecanismo biológico preciso pelo qual o défice de ácido fólico está relacionado com o aparecimento de MMC não está bem descrito, pensando-se que possa afetar a proliferação celular, a sobrevivência das células ou a regulação da transcrição, processos importantes no encerramento do tubo neural.

Efetivamente, após a instituição da administração de ácido fólico a grávidas, a incidência desta patologia diminuiu.² Há várias outras evidências que suportam a associação entre baixos níveis séricos de ácido fólico e DTN, como o facto da administração de antagonistas específicos do ácido fólico aumentar o risco de DTN, e da concentração sérica de folato ser inferior nas grávidas com feto portador de DTN ou com gravidezes anteriores acometidas por um DTN comparativamente a mulheres com gravidezes sem malformações.¹⁶ Com efeito, em 1998 os EUA foram o primeiro país a implementar o aumento do teor de ácido

fólico em vários alimentos e esta política resultou num aumento substancial dos níveis séricos de ácido fólico e num decréscimo na prevalência de DTN (decrécimo de 36% - de 10,8 por 10000 habitantes em 1995 e 1996 para 6,9 no final de 2006).¹³ Assim, estudos mostram que o consumo de níveis adequados de ácido fólico no período periconcepcional e na gravidez podem prevenir até 70% de casos de EB.¹³

Fármacos antiepiléticos

Vários fármacos antiepiléticos têm efeito teratogénico conhecido. Diferentes anticonvulsivantes estão associados a diferentes tipos de malformações. A exposição *in utero* ao ácido valpróico e à carbamazepina leva a um risco de ocorrência de EB de 1-2%, quer quando estes são usados isoladamente quer em combinação com outros fármacos.¹⁷ O mecanismo que está na base desta associação não é conhecido. Pensa-se que a formação de radicais livres como produtos do metabolismo dos fármacos possa lesar os tecidos embrionários em desenvolvimento.¹⁸ Contudo, estes radicais livres só se formam no metabolismo do ácido valpróico, sendo que este mecanismo não pode explicar a relação entre a toma de carbamazepina e a ocorrência de MMC. Põe-se a hipótese da relação entre a malformação e o uso destes fármacos ter por base um efeito destes no metabolismo dos folatos, no entanto esta carece de evidências científicas.¹⁹

Diabetes materna

A existência de diabetes pré-gestacional mal controlada tem sido associada ao risco de afeção da gravidez por um DTN.²⁰ Grávidas diabéticas têm um risco de 2-10 vezes superior de terem um filho com uma malformação do SNC, incluindo MMC.²¹ Este risco é menor nas mulheres que desenvolvem diabetes gestacional do que naquelas com diabetes pré-gestacional, mas maior que a população sem esta patologia.²² O mecanismo que está na base deste efeito teratogénico não está bem estabelecido, mas relaciona-se com o grau de controlo metabólico materno. Os resultados de um estudo em ratos sugerem que a glicose tem um efeito teratogénico direto e níveis glicémicos excessivos podem alterar a expressão de genes envolvidos no desenvolvimento embrionário.^{22, 23} Assim, conclui-se que o controlo dos níveis de glicose periconcepcionais é um fator chave para prevenção de DTN ou de outras malformações.

Febre materna

Tem sido repetidamente discutido que a febre materna na fase inicial da gravidez pode aumentar o risco de ter um filho com EB até 2 vezes. O uso de antipiréticos parece atenuar os riscos associados à exposição fetal à febre.²⁴ O mecanismo que leva a esta associação é incerto, não se sabendo se é o aumento da temperatura ou a patologia de base que podem estar relacionados com o aumento da incidência de malformações.

Obesidade materna

A associação entre DTN e obesidade materna tem sido consistentemente reportada em estudos de uma variedade de populações a nível mundial. No caso da EB, o aumento do risco tem sido relatado na ordem de 1,5-3 vezes superior em vários estudos. Este risco parece aumentar com o aumento do peso, sendo tanto maior, quanto maior o Índice de Massa Corporal.²⁵

Outros

A idade materna é um fator que também pode contribuir para uma gravidez afetada por esta malformação fetal. Efetivamente, sabe-se que gravidezes nos extremos da idade reprodutiva (<19 e >40 anos) se relacionam com um maior número de DTN, efeito particularmente notório nos casos de EB.²⁶

Verificou-se também que o consumo de cafeína durante a gravidez pode implicar risco aumentado de MMC.¹⁰

Fisiopatologia

A formação do tubo neural ocorre em duas fases, que se definem como a neurulação primária e secundária.

A neurulação primária inicia-se durante a terceira semana de desenvolvimento embrionário, altura em que se forma a placa neural, que se vai diferenciar para formar o tubo neural. A fusão das pregas neurais para formar o tubo neural inicia-se na região cervical e prossegue em ambos os sentidos cefálico e caudal, deixando duas aberturas – o neuroporo anterior e o neuroporo posterior. O encerramento do primeiro ocorre por volta do 25º dia da gestação, 2 dias após o qual se dá o encerramento do neuroporo caudal, completando o

processo de neurulação primária, com a medula formada até ao nível de S2.²⁷ O sucesso do encerramento completo requer a coordenação precisa de processos genéticos e moleculares.

A neurulação secundária é responsável pela formação medular na região sagrada inferior e coccígea.

Os defeitos abertos do tubo neural podem ocorrer por um defeito em qualquer etapa do processo sequencial de neurulação primária. O MMC ocorre por falha no encerramento do neuroporo posterior, no seguimento da qual a agenesia dos arcos vertebrais fetais leva a protrusão da medula espinhal, raízes nervosas e meninges num saco que se exterioriza através da pele.

É importante salientar que o processo fisiopatológico que ocorre no MMC é considerado um processo bifásico. Com efeito, o mecanismo inicial fulcral para a sua patogénese é a falha no encerramento do neuroporo posterior. Após este primeiro defeito, a exposição prolongada da medula e raízes nervosas ao ambiente do líquido amniótico (LA) é responsável pelo dano neurológico progressivo. Um estudo mostra que a medula exposta está histologicamente intacta numa fase inicial da gravidez, com baixo nível de lesão, observando-se que a lesão progressiva leva à perda de função.²⁸ Num outro estudo relativo à função motora dos membros inferiores, *Sival et al.* estudaram os movimentos de 13 fetos com MMC. Na avaliação ecográfica pré-natal apenas um não mostrava função motora do membro inferior, enquanto, após o nascimento, 11 recém-nascidos tinham alteração desta função.²⁹ Os mecanismos na base desta lesão medular secundária continuam por esclarecer, mas propõe-se que incluem lesão mecânica, degenerativa e possivelmente inflamatória do tecido nervoso causada pela exposição ao LA, lesão traumática na bolsa amniótica ou pela pressão hidrodinâmica a que a medula fica exposta, ou uma combinação destas.

O MMC é a forma principal de espinha bífida e está associada a várias malformações cerebrais e a hidrocefalia. Os principais defeitos a nível cerebral prendem-se com as manifestações da Malformação de Arnold-Chiari tipo II, que acabam por ter uma influência marcada no prognóstico dos indivíduos com MMC.³⁰

A malformação de Arnold-Chiari tipo II consiste numa série de alterações cerebrais que ocorrem associadas à abertura persistente do tubo neural. O encerramento sequencial do neurocelo no sentido crânio-caudal isola as vesículas cranianas, mantendo-as distendidas e prevenindo a drenagem de LCR através destas. Aproximadamente 48h depois, quando o neuroporo caudal já se encerrou, o neurocelo reabre sem perda de líquido através das

vesículas. Caso o tubo neural não se encerre antes da reabertura do neurocelo, pode haver colapso das vesículas cerebrais, mecanismo para o desenvolvimento da malformação Arnold-Chiari II. A redução marcada do volume intracraniano resulta numa fossa posterior de tamanho muito reduzido, que não permite alojar o cerebelo em desenvolvimento, pelo que ocorre deslocamento deste em direção superior, à região do mesencéfalo, e inferiormente para o canal medular, através do foramen magno.³¹

A herniação do vérmis e amígdalas cerebelares bem como de parte do tronco encefálico para o canal medular causa compressão do quarto ventrículo e obliteração da cisterna magna, impedindo o fluxo adequado de LCR, resultando em hidrocefalia. A hidrocefalia pode tornar-se sintomática, necessitando de intervenção através da colocação de uma derivação ventrículo-peritoneal. Aproximadamente 80-90% das crianças com EB colocam *shunt* para tratamento da hidrocefalia.³² A compressão do tronco cerebral ou medula dentro do canal vertebral pode causar dificuldades na deglutição, parésia das cordas vocais, estridor e/ou episódios de apneia. Outros sintomas podem incluir aparecimento de novo de estrabismo, fraqueza muscular facial ou agravamento da incontinência fecal. Estes casos, em que há compressão do tronco cerebral pela malformação Arnold-Chiari tipo II, estão associados a uma alta taxa de mortalidade.³³

Diagnóstico

Marcadores Bioquímicos

O rastreio pré-natal de DTN abertos teve início por volta de 1970 através da medição por rotina no segundo trimestre de gravidez dos níveis séricos maternos de AFP. O uso deste marcador justifica-se pela descoberta retrospectiva de níveis anormalmente elevados desta proteína no LA colhido através de amniocentese de gravidezes nas quais se verificou a existência de um DTN após o nascimento.³⁴

A determinação dos níveis séricos maternos de AFP deve ser feita idealmente entre a 16ª e 18ª semana de gestação, podendo ser feita entre a 15ª-20ª. O rastreio através da medição de AFP no 1º trimestre não está recomendado, devido à sua baixa sensibilidade.^{35, 36} A taxa de deteção de MMC é de 75-90% em 2,0 múltiplos da mediana (MoMs), com uma taxa de falsos positivos de 2-5%.³⁷ Já a medição dos níveis de AFP no LA combinados com a atividade da acetilcolinesterase é mais precisa, sendo que a elevação de ambos os parâmetros sugere um DTN com precisão de 96%.³⁸

Marcadores ecográficos

A introdução da ecografia como rotina para seguimento de uma gravidez foi um dos aspetos evolutivos mais importantes na área de obstetrícia, que fez com que esta substituísse a medição dos níveis de AFP como método de diagnóstico pré-natal de DTN. A ecografia permite monitorizar a evolução do desenvolvimento fetal e diagnosticar possíveis falhas que ocorram durante este processo, sendo sensível e não invasiva. Inicialmente, o diagnóstico de EB baseava-se apenas na observação direta da lesão na coluna. Um estudo revelou uma taxa de deteção de lesões de 60% através da visualização direta da coluna na ecografia do 1º trimestre.³⁹ De forma a melhorar a deteção dos casos de MMC, foram propostos vários marcadores ecográficos, incluindo anomalias anatómicas da fossa posterior e uma forma e tamanho do crânio anormais. A partir de 1986, os marcadores clássicos de EB, o “sinal do limão” e o “sinal da banana”, foram reconhecidos como o melhor método de rastreio para EB, devido à sua alta sensibilidade e especificidade.⁴⁰

1º Trimestre

Num corte ecográfico sagital da cabeça fetal visualizam-se 4 linhas paralelas na região da fossa posterior, sendo estas, de anterior para posterior, a região anterior do tronco cerebral, o limite posterior do mesmo, o plexo coroídeo do quarto ventrículo e o osso occipital. As 3 regiões hipocóicas entre estas linhas são, de anterior para posterior, o tronco cerebral, o quarto ventrículo e a cisterna magna (fig 1). A não visualização ou alteração destas 4 linhas é um sinal altamente preditivo de EBA.⁴¹

O IV ventrículo é visualizado ecograficamente como uma região hipocogénica, a **Translucência intracraniana (TI)**.⁴² A herniação do cerebelo e tronco cerebral, característica da malformação Arnold-Chiari tipo II, leva à compressão do quarto ventrículo, razão pela qual a obliteração ou mesmo ausência deste se associam a casos de EBA.⁴² A sensibilidade diagnóstica da não visualização da TI é altamente variável em diferentes estudos. Tendo em conta a possibilidade de falsos positivos deste sinal, foram propostos outros marcadores para o diagnóstico desta patologia.⁴³

Alguns investigadores enfatizam a não visualização da cisterna magna, espaço visualizado ecograficamente entre a linha hiperecogénica que marca o IV ventrículo e a linha hiperecogénica que marca o osso occipital, como sinal indicador de EBA na avaliação ecográfica do 1º trimestre.^{44, 45} A **obliteração da cisterna magna** ou largura desta inferior ao percentil 5 têm uma sensibilidade para o diagnóstico de EBA de 50-73%.⁴⁶

Um **diâmetro biparietal (DBP) inferior ao percentil 5** está descrito em cerca de 45-55% dos casos com EBA, devido a alongamento dos hemisférios cerebrais e perda de LCR do sistema ventricular.⁴³ Este marcador vai tendo um valor cada vez mais reduzido com o avanço da idade gestacional. De forma a tornar este marcador menos dependente da IG, tem sido usado o ratio DBP/diâmetro abdominal, que apresenta um valor inferior a 1 em 70% dos casos de EBA.⁴⁷

O **diâmetro do tronco cerebral** é frequentemente superior ao percentil 95 (97% dos casos de fetos com MMC), mas a distância deste ao osso occipital é inferior ao percentil 5 em 80% dos fetos com esta patologia.⁴⁸ Outra característica desta patologia é o achatamento do lobo frontal, evidenciado por um **ângulo facial frontomaxilar inferior ao percentil 5** em 90% dos casos com MMC.⁴⁹

2º Trimestre

O segundo passo do rastreio compreende a ecografia de 2º trimestre, em que se pesquisam características da malformação Arnold-Chiari tipo II, incluindo ventriculomegalia, o sinal do “limão” e da “banana”, além de um tamanho cerebelar reduzido com diâmetro transcerebelar inferior ao percentil 10.^{50, 51} Estes sinais têm a vantagem de serem fáceis de serem recordados e implementados, tendo uma rápida curva de aprendizagem e não apresentam custos adicionais ao rastreio para outras anomalias fetais que se faz rotineiramente.³⁴

O “**sinal do limão**” (fig.2) descreve a forma craniana com concavidade dos ossos frontais próxima à sutura coronal presente em vários fetos com MMC, opondo-se à convexidade visualizada nos fetos sem patologia. É provável que esta forma craniana esteja relacionada com a baixa pressão hidrostática, devido ao extravasamento de LCR através da lesão aberta para o LA. Este sinal tem sido descrito em fetos com MMC desde a 13ª semana, em 50-90% antes das 24 semanas, sendo menos fiável após esta data, em que está presente em apenas 12% dos casos.⁵² É importante ressaltar que o sinal do limão não é específico de MMC, estando presente em alguns casos de fetos sem esta lesão.⁴⁰

O “**sinal da banana**” (fig.3) refere-se à forma crescêntica do cerebelo comprimido na fossa posterior, adotando uma concavidade anterior. Este sinal é detetável a partir da 14ª semana de gestação, estando presente em 72% dos casos de fetos com EB antes das 24 semanas de gestação e na maioria dos casos numa fase mais tardia da gravidez.⁵²

A **ventriculomegalia** está presente em 70-90% dos fetos com MMC, com diâmetro dos ventrículos laterais superior a 10mm.⁵³ A sua prevalência aumenta com a idade gestacional, sendo mais marcada (detetada em 90% dos fetos com EB) após a 24ª semana de gestação.⁵⁴ Entre os fetos de 2º trimestre com ventriculomegalia, a configuração triangular do corno occipital do ventrículo lateral permite distinguir os DTN de outras causas de ventriculomegalia.⁵¹ A presença de microcefalia, com um perímetro cefálico inferior ao percentil 10 está presente em até 70% dos fetos com MMC.⁴⁰

A visualização ecográfica de herniação das estruturas do rombencéfalo é o sinal mais específico e sensível para o diagnóstico de MMC e a visualização de um cerebelo e cisterna magna normais têm um alto valor preditivo negativo para exclusão desta malformação.⁵⁴

Apesar da tríade clássica do sinal da banana, sinal do limão e ventriculomegalia, as únicas alterações cranianas visíveis podem ser as da fossa posterior. Entre fetos com MMC que fizeram estudo ecográfico entre a 18-28ª semana de gestação, as anomalias da fossa posterior foram as alterações mais comumente detetadas, com um **cerebelo de tamanho reduzido** presente em 96% dos fetos com MMC, um **ângulo clivus-supraoccipital <72°** em 96% e **cisterna magna sem LCR** em 93% dos casos, comparativamente à presença do sinal do limão em 53% dos casos e ventriculomegalia em 81%.⁵⁵

Apesar da maioria dos casos de MMC serem passíveis de ser detetados desde cedo na gestação através da visualização ecográfica dos sinais descritos, o diagnóstico definitivo de EBA baseia-se na **visualização inequívoca da lesão na coluna**.⁵⁶ Assim sendo, após a visualização dos sinais indiretos de EBA, deve fazer-se um exame detalhado da coluna, nos planos sagital e axial, de modo a definir a localização, tipo e extensão da lesão, bem como o nível superior da mesma. As sondas ecográficas mais recentes permitem detetar não só o defeito e o seu nível, como também o conteúdo do mesmo com grande precisão (fig.4,5). O defeito ósseo é evidente como uma divergência subtil das massas laterais, que ficam com uma forma de V. Isto ocorre tipicamente num ou mais níveis abaixo da lesão da pele onde o tecido subcutâneo e muscular são deficientes.

A deteção de DTN por ecografia depende do tamanho e localização do defeito, da posição fetal, volume de LA, condições maternas (obesidade), equipamento ecográfico utilizado e experiência do operador. Estudos de ecografias no 1º trimestre revelaram taxas de deteção superiores a 90% para anencefalia, mas apenas de 44% de EB. Já no 2º trimestre, a taxa de deteção subiu para 92-95%.⁵⁷

Por último, é imprescindível a realização de um exame completo de toda a anatomia fetal para **pesquisa de malformações associadas**. Uma vez que a EB se pode associar com um número significativo de condições genéticas e síndromes, é crítico para a orientação da gravidez determinar se a lesão da coluna é única ou associada a outras malformações. Caso se visualizem alterações noutros sistemas, é importante fazer-se análise citogenética para exclusão de aneuploidias, das quais a que ocorre mais frequentemente em associação com EB é a trissomia 18.⁵⁸

Ecografia 3D

No caso de MMC, a ecografia 3D pode auxiliar na avaliação do defeito, especialmente em fetos do 2º e início do 3º trimestre, idealmente quando se visualiza o feto em posição de pronação.

As suas vantagens são permitir uma melhor visualização da lesão pelos pais, tornando mais fácil o aconselhamento pré-natal,³⁴ a determinação do nível preciso da lesão (em 79% dos casos) e da arquitetura do sistema ventricular e cisterna magna.

Ressonância magnética

A RMN ultrapassa algumas limitações da ecografia 2D e apresenta um contraste superior entre os diferentes tecidos, aumentando o detalhe anatómico e minimizando os artefactos causados pelo movimento fetal.

Uma indicação importante para realização de RMN é a avaliação de potenciais candidatos à cirurgia intrauterina. Em fetos com MMC, a ressonância magnética demonstrou ser superior às ecografias 2D e 3D para caracterizar as alterações da fossa posterior, tronco cerebral, corpo caloso e desenvolvimento cortical, bem como na investigação pré-natal de lesões cerebrais adquiridas (fig.6).⁵⁹ Esta informação é útil na avaliação pré-operatória mas também para posterior comparação de modo a avaliar a progressão das anomalias cerebrais. Hoje em dia é imperativo o seu uso para documentar os critérios para cirurgia fetal, podendo ser critério de exclusão, caso se visualizem outras alterações associadas.⁶⁰

Pode também considerar-se fazer uma RMN fetal para confirmar achados ecográficos incertos, definir melhor o nível da lesão e excluir ou detetar outras anomalias do SNC.⁶⁰

A análise quantitativa da fossa posterior por RMN através da **medição do ângulo clivus-supraoccipital** (ACS) e **diâmetro transverso máximo da fossa posterior** (DTMFP) (fig.7) pode fazer diagnóstico diferencial entre EBA e EBO. Fetos com EBA apresentam um ACS

significativamente inferior a fetos com EBO e fetos sem patologia. Fetos com EBO têm um ACS significativamente maior que fetos com EBA, mas sem diferença significativa relativamente a fetos sem patologia.⁶¹ O DTMFP é útil para distinção entre EBA/EBO e fetos normais, mas não para distinção entre ambos os tipos de EB.

No MMC, a protusão do saco da coluna mostra um sinal hipertenso em T2 e hipointenso em T1. Uma característica essencial para diferenciar EBA e EBO é a identificação de uma linha hipointensa nos tecidos moles que cobrem a lesão dorsalmente na visão axial e sagital em T2. Nos casos de EBA, esta linha é interrompida no nível da lesão.

Concluindo, a capacidade da RMN para caracterizar a anatomia da fossa posterior é superior à da ecografia, mas a precisão para estabelecer o nível e extensão da lesão é limitada. Assim sendo, é um método adjuvante essencial na avaliação pré-natal do candidato a cirurgia fetal, mas não deve substituir a ecografia, que continua a ser o *gold standard* para avaliação anatómica fetal.⁶²

Orientação

Após estudo detalhado, o obstetra deve orientar os pais, que podem optar por interrupção da gravidez ou continuação, com tratamento fetal ou pós-natal. Estudos sugerem que após o diagnóstico de MMC aproximadamente 60-70% das gravidezes acaba em interrupção da gravidez ou abortamento espontâneo.⁸ Em Portugal, no período entre 2011-2015, em 12 dos 21 casos de EB a gravidez foi interrompida.⁹

Durante o acompanhamento da gravidez, devem ser explicados às grávidas os riscos e benefícios das diversas opções de tratamento, incluindo os poucos dados existentes relativamente às implicações potenciais na saúde reprodutiva da mulher e em futuras gravidezes após cirurgia fetal aberta⁶³ e as que optem por ser submetidas a cirurgia materno-fetal devem ser encaminhadas para um centro de terapia fetal que ofereça esta intervenção e possua a equipa especializada que é necessária nestes casos. O acompanhamento de uma criança com MMC envolve o encerramento da lesão, a avaliação e tratamento da hidrocefalia e a gestão de possíveis complicações com o *shunt*, medula ancorada ou relacionadas com a malformação de Arnold-Chiari tipo II.

Cirurgia pós-natal

A abordagem tradicional da lesão envolve a correção do defeito nas 24-48h após o nascimento.⁶⁴ A técnica recomendada envolve a aproximação das extremidades laterais da placa neural aberta para formar o tubo neural, cobrindo assim a terminação caudal da medula com a camada de pia-máter, criação de um saco dural e sutura deste sobre o tubo neural criado, após o qual se sutura o tecido subcutâneo e a pele.⁶⁵ (Fig. 8, 9)

Sabe-se que esta abordagem está associada a um nível pior de função neurológica dos indivíduos comparativamente às técnicas de cirurgia fetal, contudo, tendo em conta os riscos de morbilidade materna associados a estas últimas, esta técnica ainda é a mais utilizada.⁶⁶ A tabela II apresenta uma comparação dos desfechos das diferentes abordagens cirúrgicas.

Cirurgia fetal

O grau de disfunção que deriva do próprio defeito anatómico do MMC não pode ser prevenido, no entanto, a abordagem por cirurgia fetal justifica-se na tentativa de minimizar e prevenir a perda de função neurológica que se desenvolve como resultado do trauma continuado e da toxicidade do LA à medula exposta.^{67, 68} O MMC representa a primeira malformação congénita não letal a ser tratada por intervenção *in utero*.⁶⁹

No ano de 1993 *Meuli et al.* conduziram um estudo que demonstrou que ovelhas, nas quais foi criada uma lesão que mimetizou o MMC e que posteriormente foram submetidas a cirurgia fetal, tinham função motora perto do normal, continência fecal e urinária aparente e função sensitiva intacta. Histologicamente, a medula, as raízes nervosas, e gânglios espinhais tinham citoarquitettura preservada, com apenas dilatação ligeira do canal medular.⁷⁰

Cirurgia fetal aberta

A cirurgia fetal aberta é feita por laparotomia materna seguida de histerotomia.

O primeiro caso de sucesso através de cirurgia fetal foi reportado em 1998⁷¹ e a experiência clínica, principalmente nos Estados Unidos, tem vindo a crescer rapidamente desde então, com resultados promissores.⁶⁹

Em 2003, quando a cirurgia fetal se começou a difundir, ainda com pouca eficácia comprovada, realizou-se o estudo MOMS, que teve como objetivo avaliar se a correção cirúrgica do MMC *in utero* entre a 19ª e 25ª semana de gestação tinha melhores resultados quando comparada com a tradicional cirurgia pós-natal (tabela II). Este estudo mostrou

resultados positivos, tendo revelado uma redução na necessidade de colocação de *shunt* ventrículo-peritoneal aos 12 meses (40% Pré-natal vs 82% Pós-natal)⁷², reversão da herniação do cerebelo e tronco cerebral (64% com herniação vs 96%)⁷³ e redução da mortalidade relacionada com a malformação Arnold-Chiari tipo II, além da contribuição para melhoria do desenvolvimento neuromotor com a cirurgia fetal. Efetivamente verificou-se que aos 30 meses de idade, 42% das crianças que tinham sido submetidas a cirurgia fetal tinham capacidade de marcha autónoma, sendo esta percentagem menor (21%) no grupo de crianças em que a correção da lesão foi feita após o nascimento.⁶⁹

Contudo, as implicações a nível obstétrico foram consideráveis, tendo a submissão a cirurgia fetal demonstrado maior taxa de rutura espontânea de membranas (46% com a cirurgia pré-natal vs 8% na cirurgia após o nascimento), maior incidência de oligohidrâmnios (21% vs 4%), maior ocorrência de parto pré-termo (PPT) (79% vs 15%), bem como dificuldades na cicatrização uterina com 10% de casos de deiscência uterina, apesar de nenhuma ter tido rutura.⁷³ A necessidade de transfusão materna periparto também foi mais frequente no grupo da cirurgia materno-fetal (9% vs 1,3%).⁷⁴

Com a reversão da herniação do cerebelo e tronco cerebral e consequente melhoria na hidrodinâmica do LCR, a cirurgia fetal permite reduzir a hidrocefalia e evitar a necessidade de colocação de *shunt* ventricular com a sua morbilidade associada. Com a localização anatómica normal das estruturas do rombencéfalo, as sequelas sintomáticas da malformação de Arnold-Chiari tipo II e a necessidade de cirurgia subsequentes são igualmente reduzidas.⁷³

Esta melhoria nos resultados está provavelmente relacionada com o *timing* da correção da lesão, que possibilitou a ocorrência de algum período de desenvolvimento normal do sistema nervoso entre a correção do defeito e o nascimento. Contudo, os benefícios fetais potenciais da cirurgia pré-natal têm que ser contrabalançados com o maior risco de prematuridade e de morbilidade materna associados a esta abordagem.⁶⁹ Assim sendo, apesar de ser indiscutível que a introdução da cirurgia fetal aberta melhorou o prognóstico do MMC, a morbilidade materno-fetal mantém-se significativa, pelo que a correção da lesão com recurso a técnicas menos invasivas, como a fetoscopia, poderia destacar-se a fim de reduzir os riscos de prematuridade do feto e melhorar a morbilidade materna.^{74, 75}

Cirurgia por fetoscopia

As técnicas de fetoscopia foram desenvolvidas para reparação fetal do MMC de forma a torná-la menos invasiva e diminuir a morbidade materna, mantendo os bons resultados em termos de lesões fetais.⁷⁶

Comparando os desfechos maternofetais de cirurgia fetal aberta com cirurgia por fetoscopia, verifica-se que esta última tem o dobro do risco de rutura prematura de membranas pré-termo (RPMPT) e maior risco de PPT, devido ao tempo cirúrgico mais prolongado, bem como uma necessidade dez vezes maior de re-intervenção pós-natal. A grande vantagem da fetoscopia prende-se com a redução na morbidade materna, com ausência de hemorragia com necessidade de transfusão na altura do parto, uma taxa seis vezes menor de separação das membranas corioamnióticas e ausência de casos de deiscência.⁷⁶

Recentemente foi desenvolvida uma técnica promissora para abordagem do MMC por fetoscopia (fig.10) com recurso a um *patch* de celulose sem fixação aos tecidos adjacentes através de sutura e com encerramento da pele sobre este com sutura simples contínua.⁷⁷ Verificou-se que este *patch* induz a formação de uma camada fibroblástica envolvendo-o em continuidade anatómica com a dura-máter original, o que sugere a formação de neo dura-máter,⁷⁸ além de prevenir a adesão medular à pele, sendo melhor que a matriz dérmica acelular usada na cirurgia fetal aberta.⁷⁷ Nas cirurgias realizadas com recurso a este *patch* de celulose a morbidade materna foi reduzida, com ausência de casos de morte, edema pulmonar, necessidade de transfusão sanguínea materna e de corioamnionite. Todos os partos foram feitos por cesariana e não houve evidência de deiscência dos tecidos (fig.11).⁷⁷

Em termos fetais a cirurgia com recurso a este patch de biocelulose tem como principal vantagem a redução da herniação cerebelar (14% vs 64% com cirurgia fetal aberta⁶⁹) e o bom nível de função motora, tendo este sido melhor ou concordante com o esperado pela localização anatómica da lesão em 85% (6 em 7) dos casos comparativamente a 67% no caso da cirurgia fetal aberta e 46% com recurso a cirurgia pós-natal.⁷⁷ De realçar também a ausência total de medula ancorada com a abordagem fetoscópica, apesar de ser necessário um *follow up* mais longo para avaliar esta complicação, que ocorre tipicamente mais tarde.

Assim, conclui-se que a cirurgia fetal pode ser uma boa opção de tratamento em fetos com MMC criteriosamente selecionados, com benefícios comprovados. No entanto, os riscos maternos ainda são consideráveis, pelo que é necessário aprimorar a técnica cirúrgica dos

procedimentos, que devem ser realizados em centros especializados. Estudos recentes na área de bioengenharia estão a tentar atingir a capacidade de reverter o curso da lesão neurológica através da reparação, substituição e regeneração das células lesadas.⁷⁹ Uma das abordagens pré-natais mais promissoras para correção do MMC é através do uso de uma matriz em combinação com células estaminais e/ou moléculas de sinalização para formação 3D de tecidos.⁸⁰

Prognóstico

Ao longo das últimas décadas, com a crescente investigação acerca desta patologia, a prevenção, o diagnóstico e tratamento do Mielomeningocelo têm sido áreas de avanço científico, o que levou a uma melhoria do prognóstico dos pacientes com esta patologia. Contudo, os defeitos do tubo neural continuam a ser uma causa importante de morbimortalidade mundialmente. O risco de morte é 10x superior nos pacientes com EB comparativamente à população em geral, porém a taxa de sobrevivência ao 1 ano de idade em crianças com DTN abertos é de 88-96% e aproximadamente 75% dos pacientes que são submetidos à correção cirúrgica do MMC na infância sobrevivem até ao início da idade adulta.^{81, 82}

O prognóstico depende do nível da lesão (sendo que um nível torácico e lombar alto estão associados a mais disfunção e maior risco de mortalidade comparativamente a um nível lombar mais inferior ou sagrado), da gravidade da malformação de Arnold-Chiari tipo II (com maior herniação cerebelar a determinar um pior prognóstico) e da presença ou não de hidrocefalia.⁸²

Complicações neurológicas

As crianças com lesões torácicas têm maior taxa de colocação de *shunt* (97%) comparativamente a lesões lombares superiores (87%) ou lesões lombares inferiores e sagradas (37%).³² Os recém-nascidos sem hidrocefalia pré-natal são menos propensos a desenvolver complicações da ferida cirúrgica, infeção do SNC e necessidade de *shunt* e de reanimação ao nascimento.⁸³

Após a correção cirúrgica do MMC, pode ocorrer adesão do tecido cicatricial à coluna, levando a medula ancorada. À medida que a coluna cresce, é exercida tração sobre a medula e raízes nervosas levando a lesão isquémica e deterioração neurológica secundária. A sintomatologia que pode indicar necessidade de intervenção inclui lombalgia, que piora

tipicamente com a atividade, dor no membro inferior, hipertonia e espasmos em segmentos anteriormente normalmente inervados, fraqueza, deterioração da marcha, bem como agravamento da obstipação, da escoliose e urodinâmico. Perda ou agravamento da função vesical requerem intervenção neurocirúrgica imediata, que envolve o desprendimento do tecido cicatricial envolvente. Os sintomas estabilizam ou melhoram frequentemente, mas pode ocorrer recidiva nalguns pacientes.⁸⁴

Cerca de 50-80% dos pacientes com EB podem desenvolver hidromielia, que ocorre por mau funcionamento do *shunt* ventrículo-peritoneal, havendo acumulação de LCR no canal central da medula, com dilatação deste. Esta é sintomática em menos de 5% dos casos e deve suspeitar-se desta entidade na presença de escoliose rapidamente progressiva, fraqueza dos membros e espasticidade em segmentos previamente corretamente inervados.⁸⁵

Relativamente ao desempenho funcional, as dificuldades cognitivas que os pacientes com MMC possam apresentar relacionam-se com a gravidade da malformação de Arnold-Chiari tipo II, que afeta o desenvolvimento cerebral. A presença de hidrocefalia e complicações associadas ao *shunt* têm um impacto negativo na função cognitiva dos pacientes com hidrocefalia. Num estudo holandês feito com adultos jovens, verificou-se que aproximadamente metade dos pacientes com MMC e hidrocefalia tinham algum grau de défice na função cognitiva, enquanto os pacientes sem hidrocefalia não apresentavam diferença nos resultados das avaliações neuropsicológicas relativamente à população em geral.⁸⁶ Aproximadamente 70% dos pacientes com MMC terão um QI de 80 ou superior⁸⁷, conseguindo frequentar o ensino normal e trabalhar de forma independente. É comum encontrar-se um défice de atenção nos doentes com MMC, refletindo as alterações na região cerebral posterior. Devido às anomalias no corpo caloso, a comunicação inter-hemisférica é reduzida, sendo que os doentes apresentam mais dificuldade na integração de informações a nível de linguagem e leitura.⁸⁸

Complicações do sistema génito-urinário

Uma grande parte dos indivíduos com MMC tem bexiga neurogénica (85%)⁸⁹, que pode levar a incontinência ou estase urinária, com ITUs recorrentes e deterioração progressiva da função renal. Pensa-se que cerca de 30-40% das crianças com MMC desenvolvem algum grau de disfunção renal.⁹⁰ Com acompanhamento adequado, a preservação da função renal e a continência urinária são objetivos alcançáveis. Recomenda-se que todos os pacientes com bexiga neurogénica sejam tratados com um regime regular de cateterização renal intermitente (CRI) desde o nascimento. Os pacientes com pressão vesical muito elevada e refluxo

vesicoureteral devem fazer medicação anticolinérgica adicionalmente à CRI.⁹¹ O objetivo do tratamento nas crianças é a manutenção da pressão vesical em níveis normais/baixos e preservação da função renal. Com o crescimento, os objetivos passam a incluir também o atingimento de continência urinária.⁹² A maioria consegue atingir estes objetivos com a CRI, contudo, por vezes, há necessidade de intervenção cirúrgica.

A função sexual está comprometida tanto nos homens como nas mulheres com MMC.⁹³ Isto relaciona-se não só com a inervação patológica dos órgãos genitais, mas também com o efeito prejudicial de outras co-morbilidades como a incontinência fecal e urinária. Os homens com EB têm a função sensitiva do pénis alterada, com somente 70% com capacidade de ereção e 54% com capacidade ejaculatória.¹³ Verifica-se que o nível de função sexual depende do nível da lesão (lesões no nível L2 ou inferiores têm maioritariamente função sexual preservada comparando com 20% dos casos com função sexual intacta em lesões de nível L2 ou superior⁹⁴) e da presença de hidrocefalia (homens com MMC e hidrocefalia têm maior comprometimento da capacidade ejaculatória e de ereção, 39% e 29%, respetivamente, vs 15% e 8% dos homens sem hidrocefalia⁹⁵).

Complicações do sistema digestivo

A inervação anorretal também está afetada numa grande parte dos indivíduos com MMC, levando a dismotilidade e fraco controlo do esfíncter, com a ocorrência de incontinência fecal em 60-70% dos pacientes, sendo uma causa importante de diminuição da qualidade de vida.⁹⁶ O intestino neurogénico é comum no MMC, envolvendo cerca de 90% dos pacientes com EB.¹³ Este resulta em *compliance* rectosigmoideia e reflexos anorretais anormais, perda da sensibilidade anorretal e perda do controlo voluntário do esfíncter anal externo.⁹⁷ O objetivo do tratamento é conseguir o controlo da defecação com um padrão horário diário de forma a prevenir obstipação e incontinência. Isto pode ser alcançado com uma combinação de dieta e medicação. As recomendações dietéticas incluem suplementação com fibras até 30g diários, bem como a ingestão diária de líquidos para prevenir a obstipação. O tratamento médico inclui o uso de laxantes, soluções hiperosmóticas orais, bem como enemas ou supositórios.⁹²

Complicações ortopédicas

A ocorrência de patologia ortopédica congénita e adquirida em crianças com MMC é outro fator que influencia o prognóstico destes doentes. Esta ocorre por uma ação muscular

instável a nível articular, parésia, e diminuição da sensibilidade nos membros inferiores. Estes défices podem causar problemas na coluna (escoliose e cifose), a alteração mais frequente, na anca (deslocamento e contracturas), na perna (torção tibial ou femoral) e no pé e tornozelo (pé valgo, entre outros, que ocorre em cerca de 80-95% dos pacientes com MMC)⁹⁸. O principal objetivo na gestão destas complicações é alcançar o melhor nível de função possível, tendo como meta a capacidade de marcha autónoma. Para este fim pode optar-se por tratamento cirúrgico, por exemplo para correção de escoliose grave, ou por recurso a ortóteses. O acompanhamento deve ser iniciado cedo, sendo que a proporção de indivíduos com capacidade de marcha diminui com a progressão da idade. Isto tem sido atribuído a fatores como aumento de peso, deformidades do pé e perna, compromisso respiratório, cada um dos quais aumenta o esforço físico necessário para andar, tornando a opção de uso de cadeira de rodas mais eficiente.⁹⁹ Num estudo recentemente realizado, 52% de 52 pacientes com MMC que sobreviveram até à idade adulta têm capacidade de marcha na comunidade sem ajuda, sendo 21% ambulante com ajuda. Todos os pacientes com lesões a nível sagrado têm marcha normal.¹⁰⁰

Conclusão

Com a aposta crescente na prevenção dos defeitos do tubo neural, baseada na fortificação dos níveis de ácido fólico no período periconcepcional, aliada à deteção do MMC numa fase precoce da gravidez, pela pesquisa dos vários sinais ecográficos que lhe estão associados, e à evolução da técnica cirúrgica para correção da lesão, conseguiu-se ter um impacto positivo no prognóstico dos indivíduos com esta patologia, que atualmente pode ser favorável.

É indiscutível que a correção do MMC por cirurgia fetal, aberta ou por fetoscopia, se mostra uma abordagem aliciente para esta patologia, uma vez que se associa a um melhor prognóstico, com melhor função neuromotora e menor taxa de complicações do SNC comparativamente à correção pós-natal do defeito. No entanto, a morbilidade materna que lhe está associada é significativa, bem como o risco de PPT, pelo que se conclui que devem ser realizados mais estudos que visem aprimorar a técnica cirúrgica e reduzir as suas complicações. A investigação mais recente assenta na possibilidade de reversão total da lesão neurológica, no entanto ainda não há resultados favoráveis, pelo que se deve apostar na pesquisa nesta área.

Anexos



Fig. 1 – Ecografia da cabeça fetal

Região cerebral posterior num corte sagital com a visualização das 4 linhas e as 3 regiões cerebrais hipoeecóicas: O tronco cerebral (BS), o IV ventrículo ou translucência intracraniana (IT) e a cisterna magna (CM). Retirado de *Meller et al.*¹

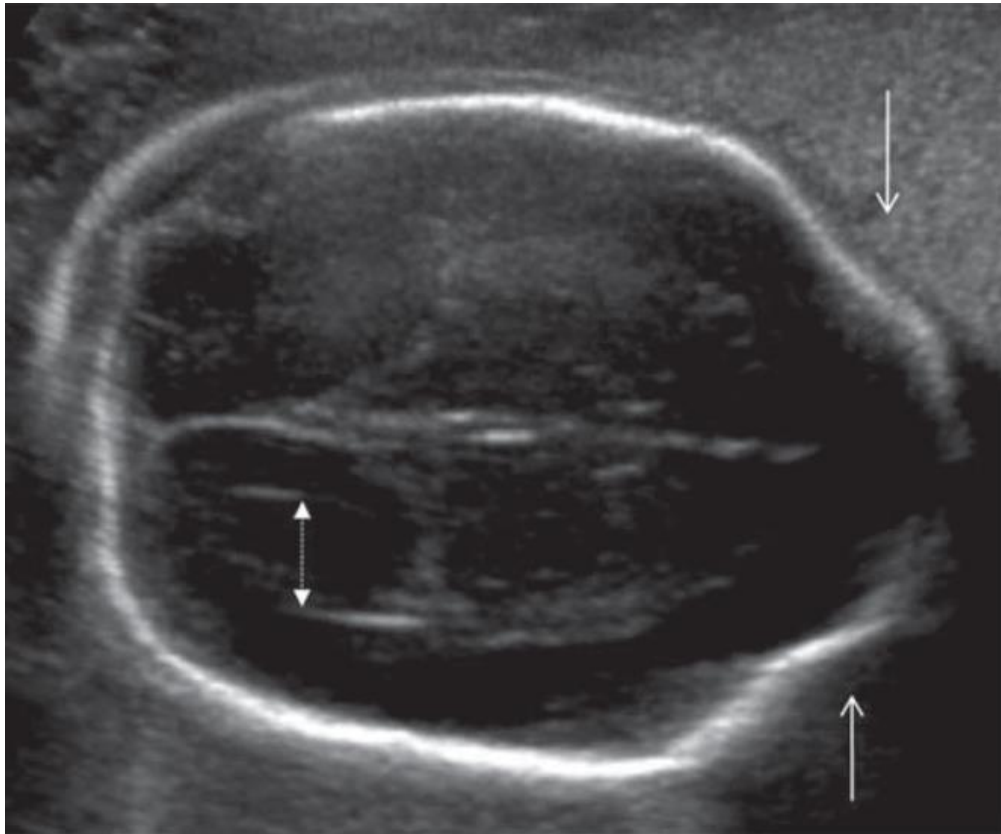


Fig. 2 - Sinal do limão

Corte axial de cabeça de um feto às 22+6 semanas com MMC lombossagrado, demonstrando a concavidade do osso frontal (setas), originando o sinal do limão. Ventriculomegalia moderada (seta bidireccional). Adaptado de *Coleman et al.*⁵⁵

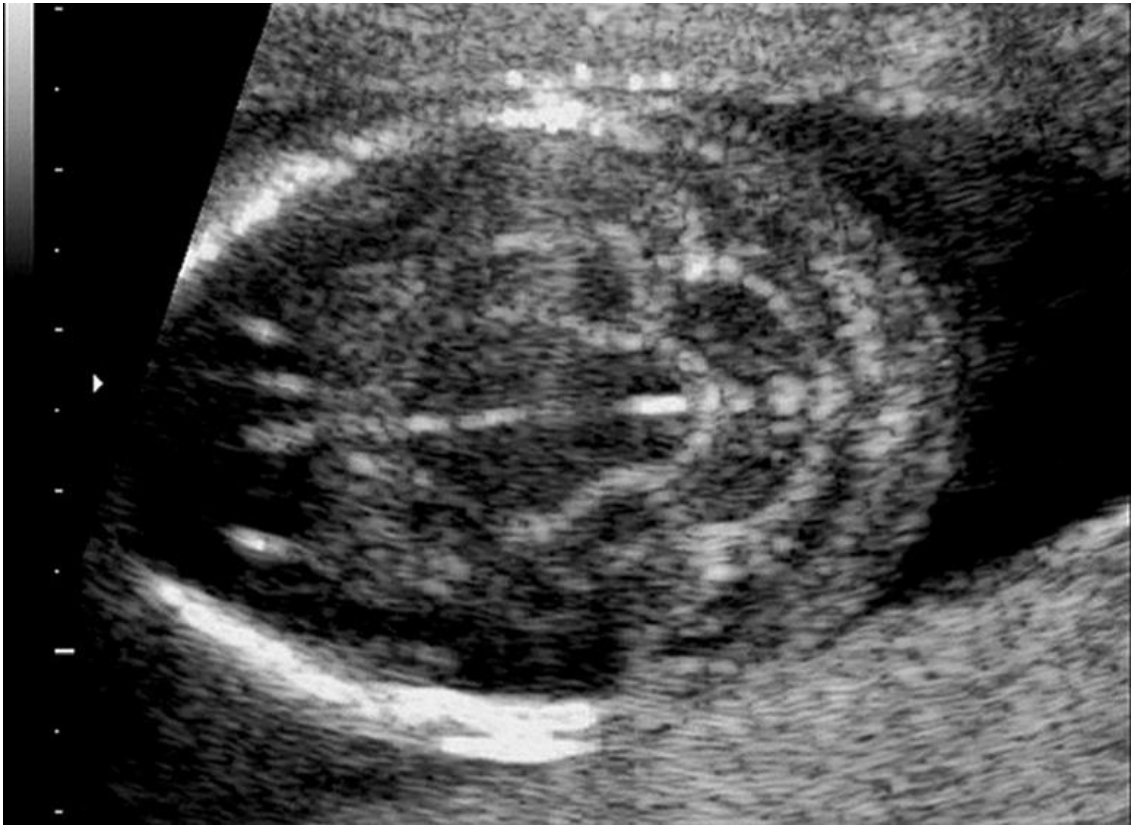


Fig. 3 – Sinal da banana. Adaptado de *Sepulveda et al.*³⁴

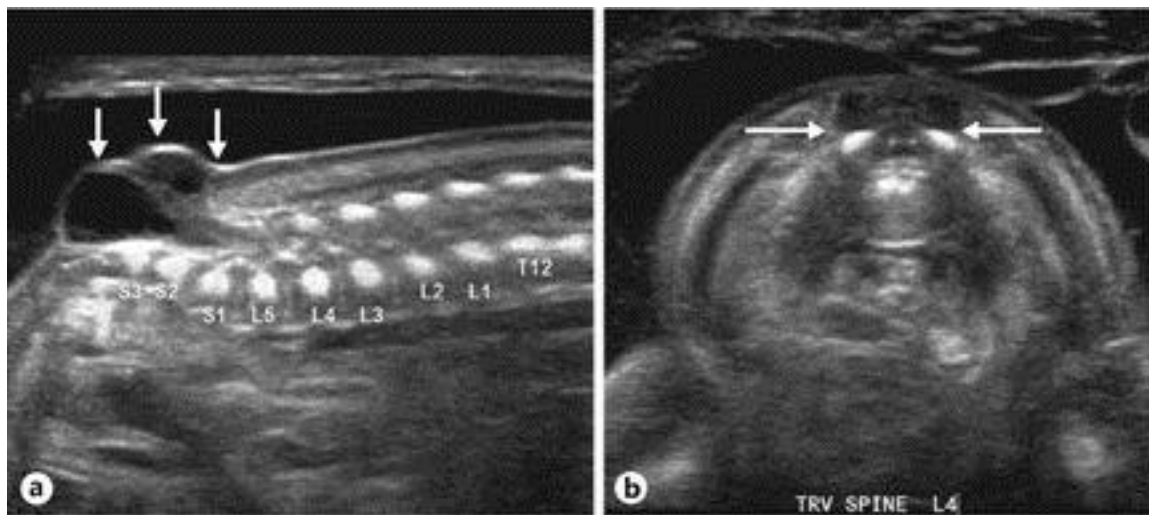


Fig. 4 - Determinação do nível do MMC Adaptado de *Sepulveda et al.* ³⁴

- a- Imagem sagital de saco do MMC (setas)
- b- Imagem axial da divergência dos arcos posteriores em L4 (setas) no local do defeito ósseo

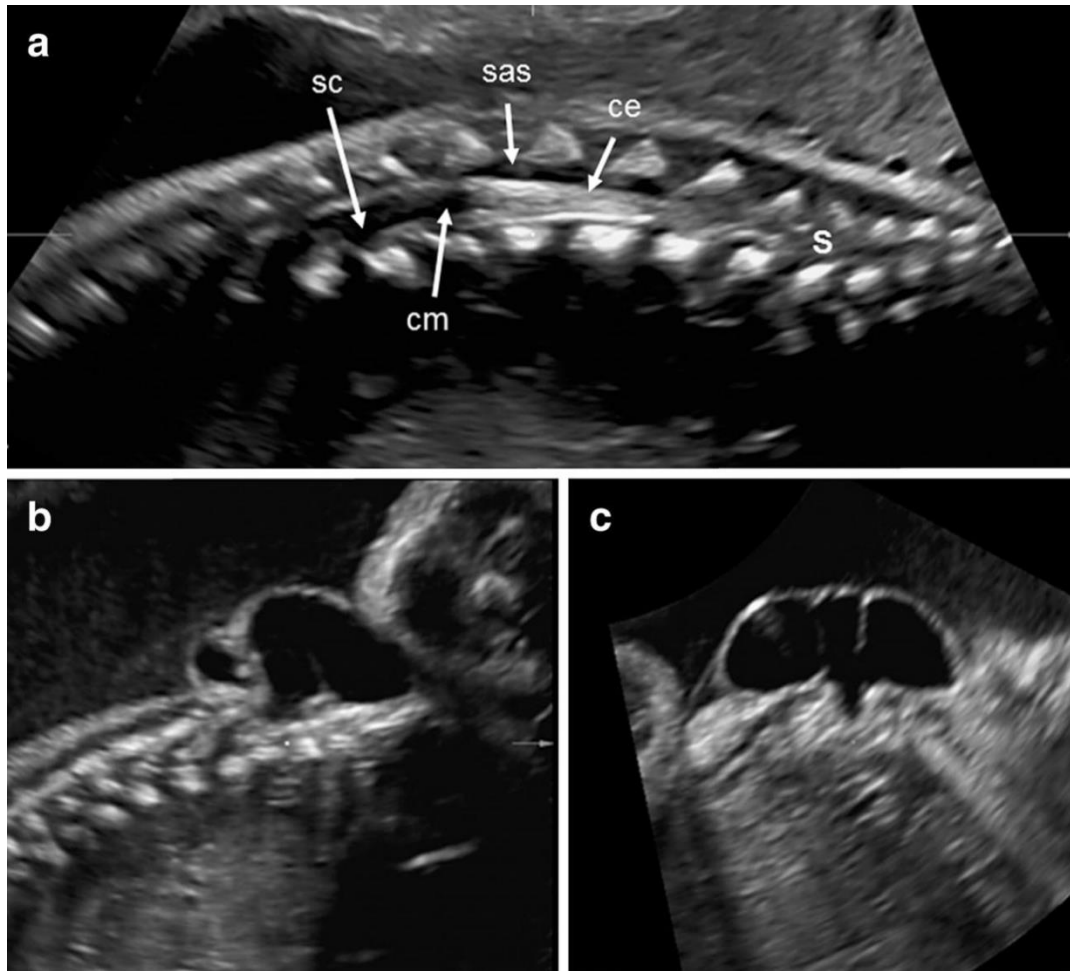


Fig. 5 - Ecografia da coluna fetal. Adaptada de Sepulveda et al.³⁴

- a- Corte sagital de uma coluna fetal normal. Sc- medula espinhal, cm – cone medular, sas – espaço subaracnoideu, ce – cauda equina, s – sacro
- b- Corte sagital de feto com MMC lombossagrado
- c- Corte axial de feto com MMC

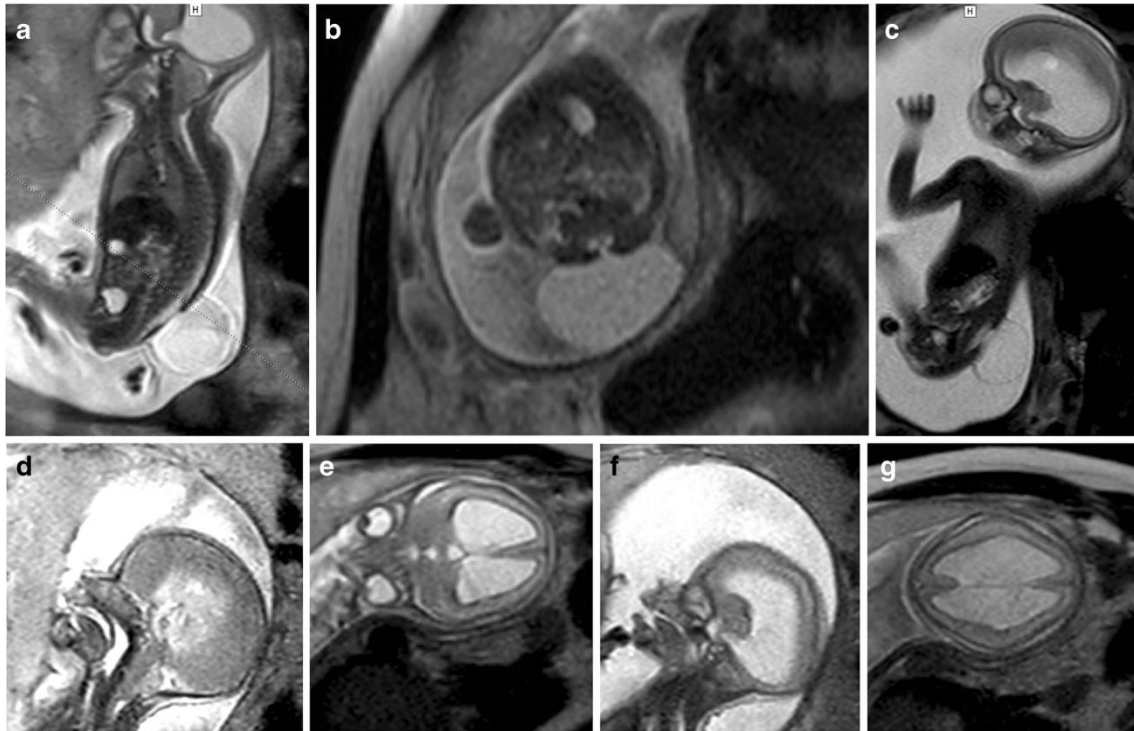


Fig. 6- RMN de feto com MMC

Corte sagital (a) e axial (b) em ponderação T2 de um feto com 30 semanas com saco de MMC de grandes dimensões. (c), (d), (f) - Cortes sagitais de feto com 30 semanas com MMC; c – Saco de MMC lombar, d- herniação do tronco cerebral e vérmis inferior do cerebelo com f- ventriculomegalia associada. g- Ventriculomegalia num corte axial. Adaptado de *Trigubo et al*⁶²

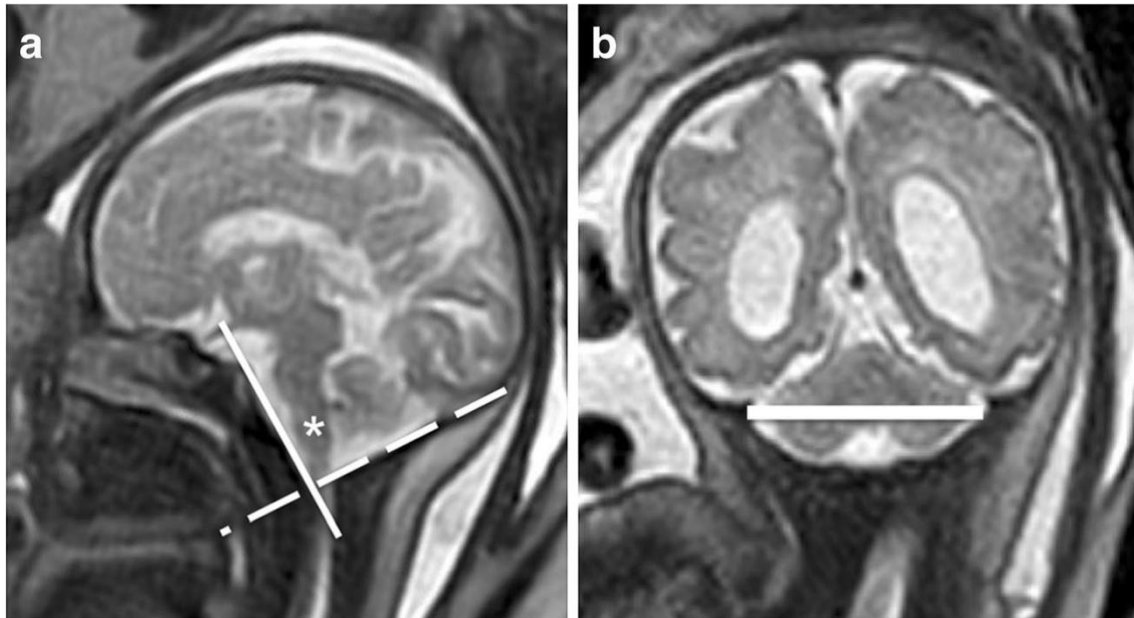


Fig. 7 - Ângulo clivus-supraoccipital e diâmetro transversal máximo da fossa posterior em ponderação T2

Técnica para medição do ângulo clivus-supraoccipital (ACS) numa RMN em ponderação T2: a- linha contínua sobre a superfície pósterio-superior do clivus, conetando a porção mais cefálica deste e o bordo anterior do foramen magno. Linha a tracejado sobre a superfície superior do supraocciput, intersetando o bordo posterior do foramen magno. Asterisco: Ângulo entre as duas linhas; b – Diâmetro transversal máximo da fossa posterior num corte coronal. A distância entre os bordos laterais da fossa craniana posterior é medida ao nível da inserção da tenda do cerebelo para determinação do ACS (linha contínua). Adaptado de *Sepulveda et al* ³⁴

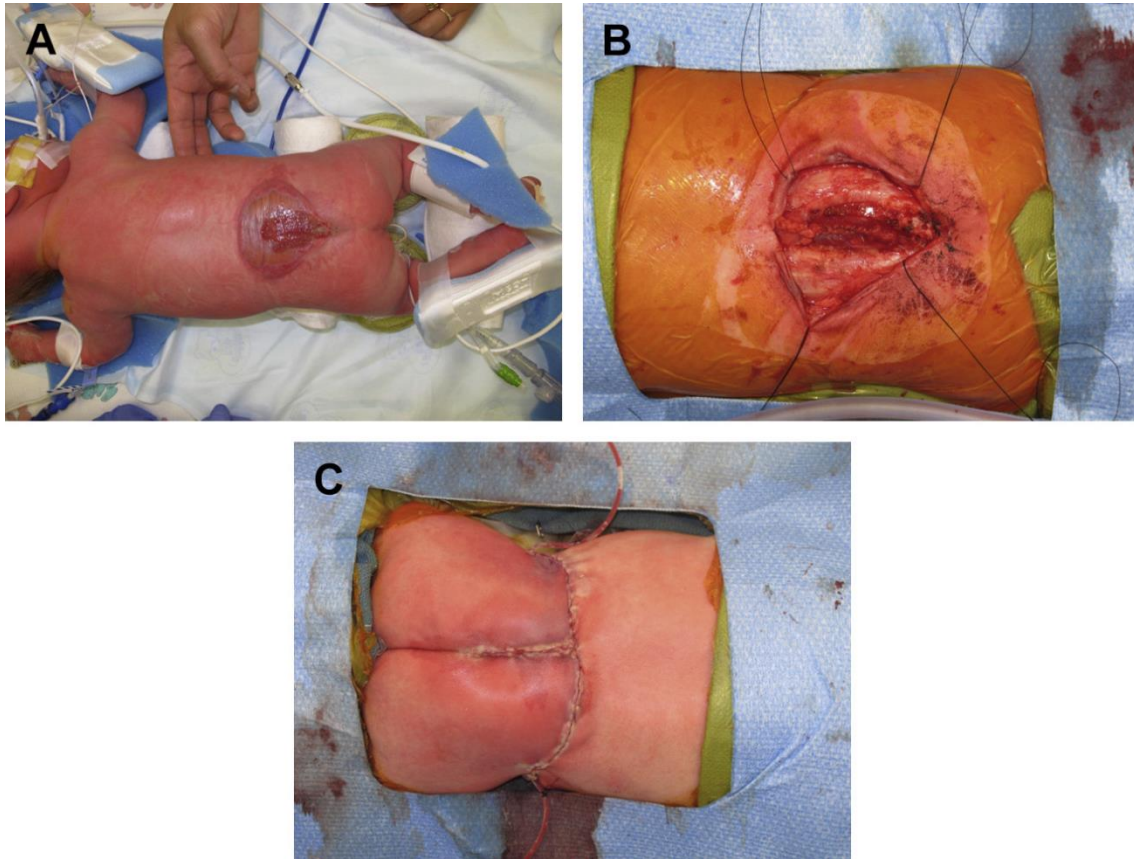


Fig. 8 - Correção cirúrgica pós-natal do MMC

(A) – MMC lombossagrado com o placódio neural no centro fixo à pele adjacente; (B) – Dissecção da dura-máter completa e encerramento sobre o tubo neural; (C) – Encerramento do defeito. Adaptado de *Apkon et al.*¹³

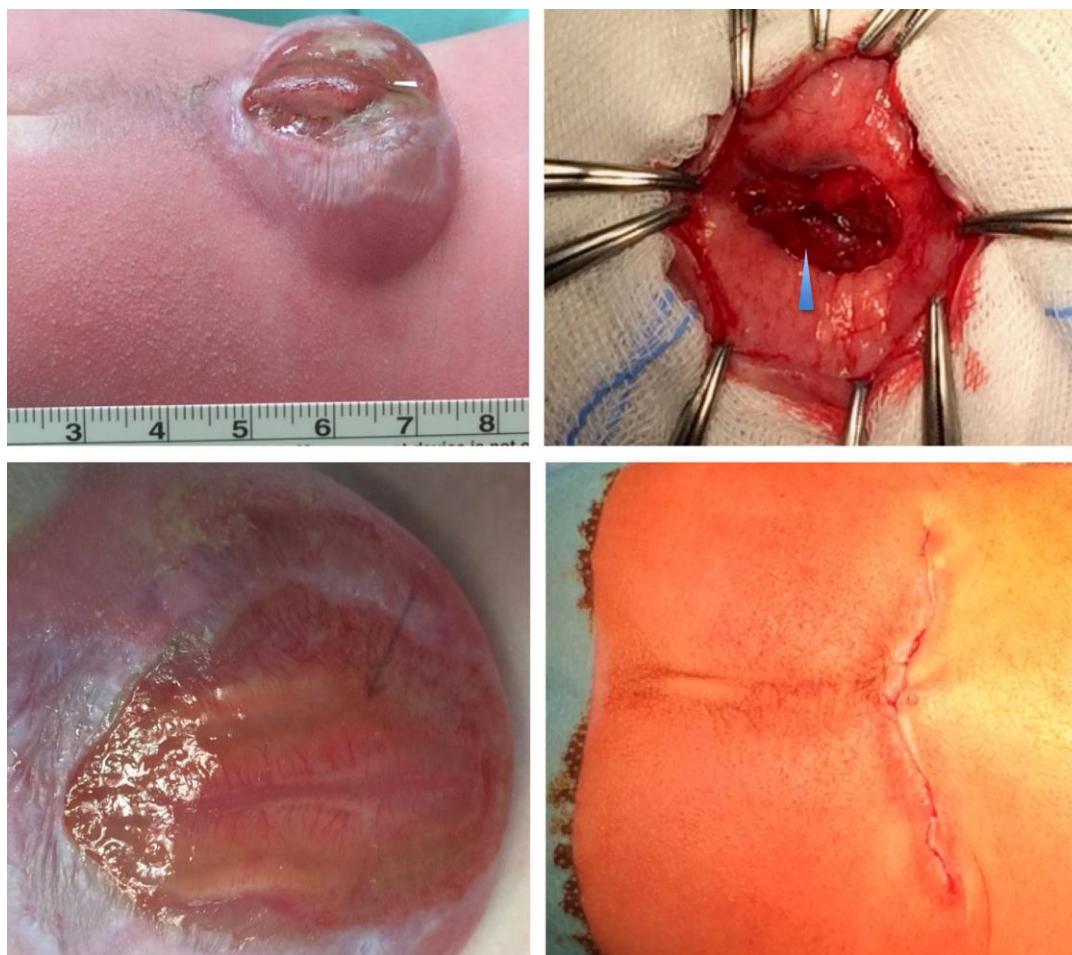


Fig. 9 – MMC pós-natal

(A) MMC lombossagrado no dia do parto; (B) exposição do placódio neural (seta); (C) – Após separação do placódio e da pele, antes da reconstrução a dura-máter; (D) – Sutura da pele. Adaptado de Januschek et al.¹⁰¹

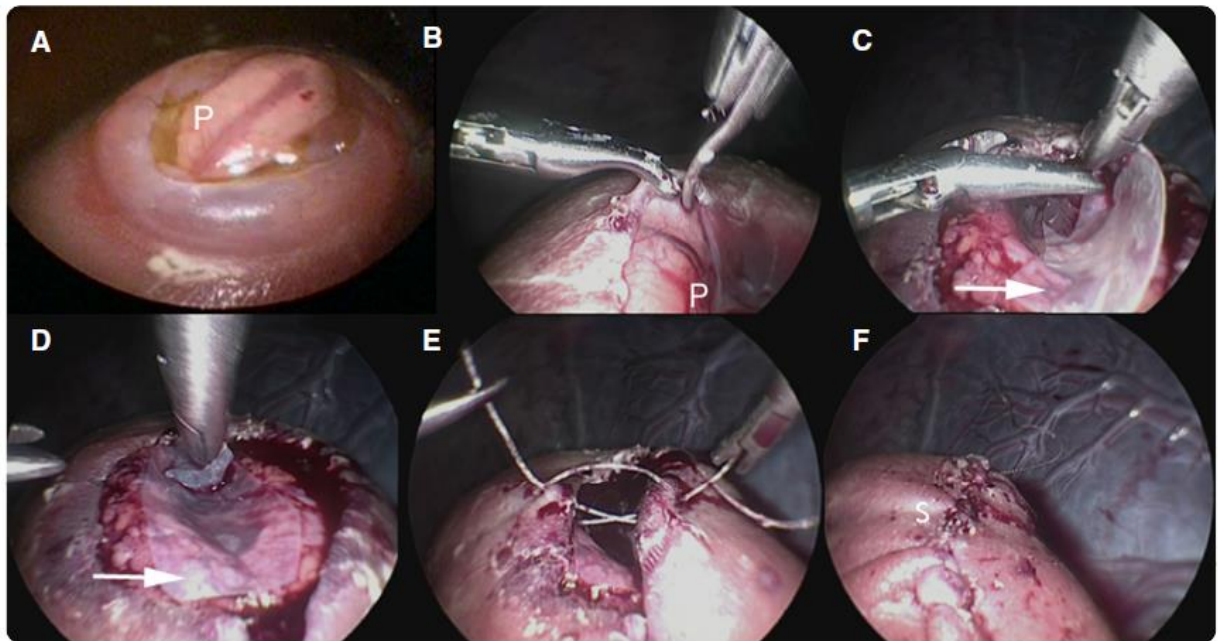


Fig. 10- Cirurgia por fetoscopia de MMC

A- Mielomeningocelo intacto com visualização do placódio neural (P); B – Separação do placódio da pele; C e D – Colocação de *patch* de biocelulose sobre o placódio neural (setas); E – Sutura simples contínua; F – aspecto final da linha de sutura (S) após correcção do defeito. Adaptado de *Pedreira et al.*⁷⁷



Fig. 11 – Parede anterior do útero após cirurgia por fetoscopia

Aspecto da parede anterior do útero na altura do parto, 6 semanas após correcção do MMC por fetoscopia. Local de entrada dos trocares (setas). Adaptado de *Pedreira et al*⁷⁷

Tabela I – Fatores de risco estabelecidos e propostos para EB, adaptado de *Mitchell et al.*²

Fator de risco estabelecido	Risco relativo
Gravidez prévia com EB	30
Consumo inadequado de ácido fólico	2-8
Diabetes materna pré-gestacional	2-10
Toma de ácido valproico e carbamazepina	10-20
Fator de risco proposto	Risco relativo
<i>Status</i> de vitamina B12 materno	3
Obesidade materna	1,5-3,5
Febre materna	2

Tabela II – Resultados da correção cirúrgica da lesão, Adaptado de Pedreira et al⁷⁷

NA – Não aplicável, SD - sem dados

	Cirurgia Pós-Natal	Cirurgia Fetal Aberta	Cirurgia por Fetoscopia	Fetoscopia com patch de celulose
Oligohidrâmnios	4% (3/80)	21% (16/78)	13,7% (7/51)	40% (4/10)
Corioamnionite	0%	3% (2/78)	5,8% (3/51)	0
Descolamento placentar	0%	6% (5/78)	0%	10% (1/10)
Separação Membranas corioamnióticas	0%	26% (20/78)	3,9%(2/51)	40% (4/10)
RPMPPT	8% (6/80)	46% (36/78)	84,3% (43/51)	100% (10/10)
Deiscência uterina	0%	10% (8/78)	0%	0
Necessidade de transfusão materna no parto	SD	8,8% (7/78)	0%	0
PPT	15%	79%	SD	SD
IG Parto	37,3 (36.2 - 38.4)	34,1 (31 - 37,3)	33 (24,6 - 38,1)	32s4d (29 - 35)
Morte fetal	2% (2/80)	3% (2/78)	7,8 % (4 NND)	20% (2 - 1 NND e 1 IUFD/10)
Herniação cerebello	96% (66/69)	64% (45/70)	SD	14% (1/7)
Colocação de shunt VP	82% (66/80)	40% (31/78)	SD	42% (3/7)
Re-intervenção pós-natal	NA	2,6% (2/77)	SD	28,6% (2/7)
Função motora: 2 níveis superior	12% (8/67)	32% (20/62)	SD	28% (2/7)
Sem diferença de nível na função motora	25% (17/67)	23% (14/62)	SD	28% (2/7)
Função motora: 2 níveis inferior	28% (19/67)	13% (8/62)	SD	0
Função motora com nível concordante ou superior	46% (46/70)	66% (41/62)	SD	85% (6/7)
Marcha autônoma aos 30 meses	21%	42% (26/62)	SD	SD

Bibliografia

1. Meller C, Aiello H, Otano L. Sonographic detection of open spina bifida in the first trimester: review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(7):1101-6.
2. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet.* 2004;364(9448):1885-95.
3. Guggisberg D, Hadj-Rabia S, Viney C, Bodemer C, Brunelle F, Zerah M, et al. Skin markers of occult spinal dysraphism in children: a review of 54 cases. *Arch Dermatol.* 2004;140(9):1109-15.
4. Donnan J, Walsh S, Sikora L, Morrissey A, Collins K, MacDonald D. A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of spina bifida. *Neurotoxicology.* 2017;61:20-31.
5. Ghi T, Pilu G, Falco P, Segata M, Carletti A, Cocchi G, et al. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(7):899-903.
6. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia.* 2003;44 Suppl 3:4-13.
7. Khoshnood B, Loane M, de Walle H, Arriola L, Addor MC, Barisic I, et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ.* 2015;351:h5949.
8. Johnson CY, Honein MA, Dana Flanders W, Howards PP, Oakley GP, Jr., Rasmussen SA. Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: a systematic review of the literature. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(11):857-63.
9. EUROCAT - European Surveillance of Congenital Anomalies [Internet]. 2016 [cited 22 May 2018]. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/>.
10. De Marco P, Merello E, Calevo MG, Mascelli S, Pastorino D, Crocetti L, et al. Maternal periconceptional factors affect the risk of spina bifida-affected pregnancies: an Italian case-control study. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(7):1073-81.
11. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15007.
12. Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(1):6-15.
13. Apkon SD, Grady R, Hart S, Lee A, McNalley T, Niswander L, et al. Advances in the care of children with spina bifida. *Adv Pediatr.* 2014;61(1):33-74.
14. Goetzinger KR, Stamilio DM, Dicke JM, Macones GA, Odibo AO. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):285 e1-6.
15. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2000;151(9):862-77.
16. Wald NJ, Hackshaw AD, Stone R, Sourial NA. Blood folic acid and vitamin B12 in relation to neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(4):319-24.
17. Koren G, Kennedy D. Safe use of valproic acid during pregnancy. *Can Fam Physician.* 1999;45:1451-3.
18. Pippenger CE. Pharmacology of neural tube defects. *Epilepsia.* 2003;44 Suppl 3:24-32.
19. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2001;153(10):961-8.
20. Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F, Yang P. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World J Diabetes.* 2015;6(3):481-8.
21. McLeod L, Ray JG. Prevention and detection of diabetic embryopathy. *Community Genet.* 2002;5(1):33-9.
22. Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev.* 2001;61(2):85-95.

23. Fine EL, Horal M, Chang TI, Fortin G, Loeken MR. Evidence that elevated glucose causes altered gene expression, apoptosis, and neural tube defects in a mouse model of diabetic pregnancy. *Diabetes*. 1999;48(12):2454-62.
24. Dreier JW, Andersen AM, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics*. 2014;133(3):e674-88.
25. Shaw GM, Quach T, Nelson V, Carmichael SL, Schaffer DM, Selvin S, et al. Neural tube defects associated with maternal periconceptional dietary intake of simple sugars and glycemic index. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(5):972-8.
26. Vieira AR, Castillo Taucher S. [Maternal age and neural tube defects: evidence for a greater effect in spina bifida than in anencephaly]. *Rev Med Chil*. 2005;133(1):62-70.
27. Muller F, O'Rahilly R. The development of the human brain, the closure of the caudal neuropore, and the beginning of secondary neurulation at stage 12. *Anat Embryol (Berl)*. 1987;176(4):413-30.
28. Hutchins GM, Meuli M, Meuli-Simmen C, Jordan MA, Heffez DS, Blakemore KJ. Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1996;16(5):701-12.
29. Sival DA, Begeer JH, Staal-Schreinemachers AL, Vos-Niel JM, Beekhuis JR, Prechtl HF. Perinatal motor behaviour and neurological outcome in spina bifida aperta. *Early Hum Dev*. 1997;50(1):27-37.
30. McLone DG, Dias MS. The Chiari II malformation: cause and impact. *Childs Nerv Syst*. 2003;19(7-8):540-50.
31. Naidich TP, Pudlowski RM, Naidich JB, Gornish M, Rodriguez FJ. Computed tomographic signs of the Chiari II malformation. Part I: Skull and dural partitions. *Radiology*. 1980;134(1):65-71.
32. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, Cohen B, Melchionni J, Pasquariello PS, et al. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics*. 2002;109(3):409-13.
33. Nagler J, Levy JA, Bachur RG. Stridor in an infant with myelomeningocele. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(7):478-81.
34. Sepulveda W, Wong AE, Sepulveda F, Alcalde JL, Devoto JC, Otayza F. Prenatal diagnosis of spina bifida: from intracranial translucency to intrauterine surgery. *Childs Nerv Syst*. 2017;33(7):1083-99.
35. Bernard JP, Cuckle HS, Bernard MA, Brochet C, Salomon LJ, Ville Y. Combined screening for open spina bifida at 11-13 weeks using fetal biparietal diameter and maternal serum markers. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(3):223 e1-5.
36. Sebire NJ, Spencer K, Noble PL, Hughes K, Nicolaides KH. Maternal serum alpha-fetoprotein in fetal neural tube and abdominal wall defects at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(7):849-51.
37. Flick A, Krakow D, Martirosian A, Silverman N, Platt LD. Routine measurement of amniotic fluid alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase: the need for a reevaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):139 e1-6.
38. Loft AG, Hogdall E, Larsen SO, Norgaard-Pedersen B. A comparison of amniotic fluid alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase in the prenatal diagnosis of open neural tube defects and anterior abdominal wall defects. *Prenat Diagn*. 1993;13(2):93-109.
39. Chen FC, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich W. Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening - Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study. *Ultraschall Med*. 2017;38(2):151-7.
40. Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet*. 1986;2(8498):72-4.
41. Kappou D, Papastefanou I, Pilalis A, Kavalakis I, Kassanos D, Souka AP. Towards detecting open spina bifida in the first trimester: the examination of the posterior brain. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(4):294-300.

42. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):249-52.
43. Engels AC, Joyeux L, Brantner C, De Keersmaecker B, De Catte L, Baud D, et al. Sonographic detection of central nervous system defects in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2016;36(3):266-73.
44. Kavalakis I, Souka AP, Pilalis A, Papastefanou I, Kassanos D. Assessment of the posterior brain at 11-14 weeks for the prediction of open neural tube defects. *Prenat Diagn.* 2012;32(12):1143-6.
45. Garcia-Posada R, Eixarch E, Sanz M, Puerto B, Figueras F, Borrell A. Cisterna magna width at 11-13 weeks in the detection of posterior fossa anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):515-20.
46. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, Amat S, Atoub F, Friszer S, et al. Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):416-20.
47. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, Perrotin F. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio ≤ 1 : potential marker for open spina bifida at 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):267-72.
48. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, Nicolaides KH. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):103-6.
49. Lachmann R, Picciarelli G, Moratalla J, Greene N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(3):268-71.
50. D'Addario V, Rossi AC, Pinto V, Pintucci A, Di Cagno L. Comparison of six sonographic signs in the prenatal diagnosis of spina bifida. *J Perinat Med.* 2008;36(4):330-4.
51. Fujisawa H, Kitawaki J, Iwasa K, Honjo H. New ultrasonographic criteria for the prenatal diagnosis of Chiari type 2 malformation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(12):1426-9.
52. Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, Campbell S. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):322-7.
53. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology.* 1988;169(3):711-4.
54. Babcock CJ, Goldstein RB, Barth RA, Damato NM, Callen PW, Filly RA. Prevalence of ventriculomegaly in association with myelomeningocele: correlation with gestational age and severity of posterior fossa deformity. *Radiology.* 1994;190(3):703-7.
55. Coleman BG, Langer JE, Horii SC. The diagnostic features of spina bifida: the role of ultrasound. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(3):179-96.
56. Gadot Y, Cohen SM, Yagel S. Do we really need a screening test for open spina bifida? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(5):600-1.
57. Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn.* 2009;29(4):402-11.
58. Chen CP. Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (I): full aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46(4):325-35.
59. Mangels KJ, Tulipan N, Tsao LY, Alarcon J, Bruner JP. Fetal MRI in the evaluation of intrauterine myelomeningocele. *Pediatr Neurosurg.* 2000;32(3):124-31.
60. Committee on Obstetric Practice SfM-FM. Committee Opinion No. 720: Maternal-Fetal Surgery for Myelomeningocele. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):e164-e7.
61. Woitek R, Dvorak A, Weber M, Seidl R, Bettelheim D, Schopf V, et al. MR-based morphometry of the posterior fossa in fetuses with neural tube defects of the spine. *PLoS One.* 2014;9(11):e112585.
62. Trigubo D, Negri M, Salvatico RM, Leguizamon G. The role of intrauterine magnetic resonance in the management of myelomeningocele. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(7):1107-11.

63. Wilson RD, Lemerand K, Johnson MP, Flake AW, Bebbington M, Hedrick HL, et al. Reproductive outcomes in subsequent pregnancies after a pregnancy complicated by open maternal-fetal surgery (1996-2007). *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):209 e1-6.
64. Thompson DN. Postnatal management and outcome for neural tube defects including spina bifida and encephaloceles. *Prenat Diagn.* 2009;29(4):412-9.
65. McLone DG. Technique for closure of myelomeningocele. *Childs Brain.* 1980;6(2):65-73.
66. Cavaleiro S, da Costa MDS, Moron AF, Leonard J. Comparison of Prenatal and Postnatal Management of Patients with Myelomeningocele. *Neurosurg Clin N Am.* 2017;28(3):439-48.
67. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Seller MJ, Harrison MR, Adzick NS. The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery. *J Pediatr Surg.* 1997;32(3):448-52.
68. Adzick NS. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(1):9-14.
69. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, 3rd, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364(11):993-1004.
70. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, Hutchins GM, Timmel GB, Harrison MR, et al. In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth. *J Pediatr Surg.* 1996;31(3):397-402.
71. Moldenhauer JS, Soni S, Rintoul NE, Spinner SS, Khalek N, Martinez-Poyer J, et al. Fetal myelomeningocele repair: the post-MOMS experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(3):235-40.
72. Tulipan N, Wellons JC, 3rd, Thom EA, Gupta N, Sutton LN, Burrows PK, et al. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J Neurosurg Pediatr.* 2015;16(6):613-20.
73. Adzick NS. Fetal surgery for spina bifida: past, present, future. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22(1):10-7.
74. Johnson MP, Bennett KA, Rand L, Burrows PK, Thom EA, Howell LJ, et al. The Management of Myelomeningocele Study: obstetrical outcomes and risk factors for obstetrical complications following prenatal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):778 e1- e9.
75. Garabedian C, Jouannic JM, Benachi A, Senat MV, Favre R, Houfflin-Debarge V. [Fetal therapy and fetoscopy: A reality in clinical practice in 2015]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015;44(7):597-604.
76. Joyeux L, Engels AC, Russo FM, Jimenez J, Van Mieghem T, De Coppi P, et al. Fetoscopic versus Open Repair for Spina Bifida Aperta: A Systematic Review of Outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(3):161-71.
77. Pedreira DA, Zanon N, Nishikuni K, Moreira de Sa RA, Acacio GL, Chmait RH, et al. Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):111 e1- e11.
78. Sanchez e Oliveira Rde C, Valente PR, Abou-Jamra RC, Araujo A, Saldiva PH, Pedreira DA. Biosynthetic cellulose induces the formation of a neoduramater following pre-natal correction of meningomyelocele in fetal sheep. *Acta Cir Bras.* 2007;22(3):174-81.
79. Wong FS, Chan BP, Lo AC. Carriers in cell-based therapies for neurological disorders. *Int J Mol Sci.* 2014;15(6):10669-723.
80. Smith GM, Krynska B. Myelomeningocele: How we can improve the assessment of the most severe form of spina bifida. *Brain Res.* 2015;1619:84-90.
81. Shin M, Kucik JE, Siffel C, Lu C, Shaw GM, Canfield MA, et al. Improved survival among children with spina bifida in the United States. *J Pediatr.* 2012;161(6):1132-7.
82. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg.* 2001;34(3):114-20.

83. Rodrigues AB, Krebs VL, Matushita H, de Carvalho WB. Short-term prognostic factors in myelomeningocele patients. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(4):675-80.
84. Mehta VA, Bettegowda C, Ahmadi SA, Berenberg P, Thomale UW, Haberl EJ, et al. Spinal cord tethering following myelomeningocele repair. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;6(5):498-505.
85. Fletcher JM, Francis DJ, Thompson NM, Davidson KC, Miner ME. Verbal and nonverbal skill discrepancies in hydrocephalic children. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1992;14(4):593-609.
86. Barf HA, Verhoef M, Jennekens-Schinkel A, Post MW, Gooskens RH, Prevo AJ. Cognitive status of young adults with spina bifida. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(12):813-20.
87. Oakeshott P, Hunt GM. Long-term outcome in open spina bifida. *Br J Gen Pract.* 2003;53(493):632-6.
88. Dennis M, Landry SH, Barnes M, Fletcher JM. A model of neurocognitive function in spina bifida over the life span. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12(2):285-96.
89. Anderson PA, Travers AH. Development of hydronephrosis in spina bifida patients: predictive factors and management. *Br J Urol.* 1993;72(6):958-61.
90. Muller T, Arbeiter K, Aufricht C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Curr Opin Urol.* 2002;12(6):479-84.
91. Snow-Lisy DC, Yerkes EB, Cheng EY. Update on Urological Management of Spina Bifida from Prenatal Diagnosis to Adulthood. *J Urol.* 2015;194(2):288-96.
92. Phillips LA, Burton JM, Evans SH. Spina Bifida Management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2017;47(7):173-7.
93. Verhoef M, Barf HA, Vroeghe JA, Post MW, Van Asbeck FW, Gooskens RH, et al. Sex education, relationships, and sexuality in young adults with spina bifida. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(5):979-87.
94. Cass AS, Bloom BA, Luxenberg M. Sexual function in adults with myelomeningocele. *J Urol.* 1986;136(2):425-6.
95. Verhoef M, Barf HA, Post MW, van Asbeck FW, Gooskens RH, Prevo AJ. Secondary impairments in young adults with spina bifida. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(6):420-7.
96. Smith K, Neville-Jan A, Freeman KA, Adams E, Mizokawa S, Dudgeon BJ, et al. The effectiveness of bowel and bladder interventions in children with spina bifida. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(9):979-88.
97. Krogh K, Christensen P. Neurogenic colorectal and pelvic floor dysfunction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(4):531-43.
98. Westcott MA, Dynes MC, Remer EM, Donaldson JS, Dias LS. Congenital and acquired orthopedic abnormalities in patients with myelomeningocele. *Radiographics.* 1992;12(6):1155-73.
99. Bruinings AL, van den Berg-Emons HJ, Buffart LM, van der Heijden-Maessen HC, Roebroek ME, Stam HJ. Energy cost and physical strain of daily activities in adolescents and young adults with myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(9):672-7.
100. Seitzberg A, Lind M, Biering-Sorensen F. Ambulation in adults with myelomeningocele. Is it possible to predict the level of ambulation in early life? *Childs Nerv Syst.* 2008;24(2):231-7.
101. Januschek E, Rohrig A, Kunze S, Fremerey C, Wiebe B, Messing-Junger M. Myelomeningocele - a single institute analysis of the years 2007 to 2015. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(7):1281-7.